Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg-Lahn
(Direktor: Prof. Dr. R. Klapp)

Experimentelle Beziehungen des Karzinoms zu den wasserlöslichen Vitaminen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der
gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Heinrich Schocke
aus Netphen — Sieg

Marburg a. d. Lahn 1939
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 30. 6. 39

Referent: Dozent Dr. H. J. Lauber

Korreferent: Prof. Dr. R. Klapp

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547922_0177

Die Frage nach den Beziehungen des Carcinoms zu den Vitaminen erregt seit der Entdeckung dieser Stoffe allgemein größtes Interesse. Heute gewinnt sie umso mehr an Bedeutung, je mehr sich unsere Kenntnisse über diese Ernährungsfaktoren erweitern. Zu allen Zeiten hat die Lösung des großen Problems, die Ätiologie und eine erfolgreiche Therapie des Krebses zu entdecken, die Medizin mit unermüdlichem Fleiß beschäftigt. Sowohl durch klinische als auch in noch viel stärkerem Maße durch experimentelle Forschung hat man seit langem, besonders in letzter Zeit versucht, der Lösung dieser Frage näher zu treten.

Eine Reihe namhafter Autoren hat um die Jahrhundertwende bis in die neueste Zeit hinein die verschiedensten in der Nahrung enthaltenen Stoffe wie Kohlehydrate, Eiweiß, Fett und Cholesterin mit der Tumorentstehung und dem Krebswachstum in Beziehung gebracht. Sie versuchen teils durch experimentelle Untersuchungen teils durch Schlüsse, die sie auf Grund der in der Krebsstatistik festgestellten Ergebnisse machen, ihre Ansicht zu beweisen. Trotzdem mangelt es an klaren, exakten Beweisführungen. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei hier nur auf die literarische Übersicht einer kürzlich erschienenen Arbeit von H. J. Lauber, Th. Bersin und mir „Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Carcinombeeinflussung durch wasserlösliche Vitamine" verwiesen.

Mit der Entdeckung der Vitamine wird von neuem gegen das in seinen Tiefen noch unerfaßt gebliebene, jeder Therapie trotzende Krankheitsbild Sturm gelaufen. Man versucht, die Zahl der avitaminotischen Erkrankungen zu erhöhen, und gelangt zu der Meinung, Vitaminmangel erzeuge Krebs. Doch Joannovics, Fränkel und Fürer lehnen diese irrige Ansicht nach eingehenden Untersuchungen ab. Ludwig weist als erster auf die Bedeutung der Vitamine für das Tumorwachstum hin. Er zeigt an weißen Mäusen, daß vitaminfreie Nahrung keinen Einfluß auf schon bestehende Tumoren ausübt, während vitaminfrei vorbehandelte Tiere bei der Impfung noch vor Auftreten der Vitaminmangelerscheinungen keinen einzigen angegangenen Tumor zeigen. Es ist das Verdienst von Rhoda Erdmann und W. Caspari, die Beziehungen zwischen den einzelnen Vitaminen und den Krebsgeschwülsten weiter gefördert zu haben.

Rhoda Erdmann und E. Haagen erzeugen im Jahre 1927 im Anschluß an die Beobachtungen von Saiki und Fuijmaki durch den Wechsel einer Vitamin B betonten Kost und einer Mastdiät bei 7 Prozent der Ratten im Vormagen carcinomatöse, papulöse

Wucherungen. In einer Arbeit „Über den Einfluß der Vitamine auf die bösartigen Neubildungen" führen Rhoda Erdmann und E. Haagen die Entstehung von Tumoren als neue Theorie auf eine vitaminunbalancierte Kost zurück mit besonderer Betonung von Vitamin B. Sie lassen „eine angeborene Empfänglichkeit für die Vitaminmangelkrankheit und eine dadurch bedingte Disposition des Organismus" mit hineinspielen und folgern daraus, daß es dadurch zu einer Lockerung der Zellverbände, insbesondere des reticuloendothelialen Systems kommt. Dabei stellen sie sich vor, daß diese Erscheinungen durch äußere Reize chemisch-physikalischer Art ausgelöst werden können. Diese Gedankengänge zeigen uns, was für Möglichkeiten ausgedacht wurden, die zur Klärung beitragen sollten, aber in Wirklichkeit immer mehr Verwirrung anrichteten. In diesem Zusammenhang möchte ich auf eine Arbeit von E. Müller hinweisen, der durch die Saiki-Wechselfütterung eine Lockerung der Zellverbände in Form einer Zellvermehrung feststellte, die dann überging in eine fettige Degeneration des reticuloendothelialen Systems, besonders der Kupfer'schen Sternzellen, Milz und Lymphknoten.

Besondere Beachtung verdienen die Befunde von W. Caspari und F. Ottensooser: „Es kann nicht bezweifelt werden", schreiben diese Autoren, „daß eine reichliche Zufuhr von Vitamin B begünstigend auf das Geschwulstwachstum wirkt. Je nachdem wie die Dosierung ist, werden die Tumoren größer und schneller wachsen." Sie nehmen dabei einen Mindestwert an Vitaminen in in der Nahrung an, wenn solche Neubildungen auftreten sollen und prägen so den Begriff des Schwellenwertes. Aus der Tatsache heraus, daß die Mangeldiät vor der Impfung das Tumorwachstum am stärksten schädigt und auch bei Rückkehr zur normalen Kost nach der Impfung gehemmtes Wachstum festzustellen ist, schließen Caspari und Ottensooser, daß bei einer so starken Verarmung des Organismus an Energiestoffen in weitestem Sinne der Bedarf der Körperzelle gegenüber der Geschwulstzelle den Vorrang hat. So sprechen sie in diesen Fällen von einer atreptischen Immunität. Sie sind ebenso wie E. Haagen der Meinung, daß die Krebszelle denselben Bedarf an Nährstoffen und Vitaminen hat wie die normale Körperzelle.

Während früher die Autoren mit dem ganzen Vitaminkomplex B arbeiteten, bespricht Caspari an anderer Stelle die Wirkungsweise des antineuritischen Faktors B_1 und führt den Beweis, daß das Wachstum der Geschwülste in bemerkenswerter Weise dadurch beeinflußt wird. Indem er den Versuchstieren eine Kostform von verschiedenen aber jedesmal genau bestimmten Vitamingehalt gibt, kommt er seinem Versuchsergebnis entsprechend zu der Vorstellung, daß das Geschwulstwachstum umso rascher und in desto ausgedehnterem Maße erfolgt, je mehr die Nahrung das Wirtstier för-

dert, was auch der Ansicht Roffos nahekommt, der an Hand der Krebsstatistik klar hervorhebt, daß die wohlhabendere Volksschicht häufiger an Krebs stirbt als die ärmere und die Krebsstatistik während des Krieges abnahm. In dieser Zeit starb allerdings auch ein großer Teil der Bevölkerung infolge Unterernährung an anderen intercurrenten Krankheiten, so daß eine Diagnose auf Carcinom nicht gestellt wurde. Aus dem oben erwähnten Grunde schreibt Caspari eine besondere vitaminarme Kost für Krebskranke vor, wenigstens in der ersten Zeit nach einer Operation zur Verhütung des Recidivwachstums. Man muß aber bedenken, daß eine vitaminarme Kost dem Kranken Stoffe entzieht, die zur Abwehr von Infektionen sowie zur Erhaltung vieler normaler Funktionen dienen. Der bereits durch das Carcinom schwer darniederliegende Organismus würde weiterhin aufs schwerste geschädigt. Daher ist eine solche Therapie durchaus abzulehnen.

L. von Gordon will durch eine energetisch angepaßte, vitamin- und mineralstoffhaltige Ernährung, in der man die zweckmäßige Zubereitung der Einzelspeisen und die richtige Zusammenstellung der Mahlzeiten beachtet, den Organismus in einem „Normalzustand" aufrechterhalten. Da dieser Zustand des Körpers von verschiedenen Momenten, wie Lebensalter, Jahreszeit, Beruf usw. beeinflußbar ist, muß nach Gordon die Nahrung in gewissen Grenzen variabel sein. Seine experimentellen Untersuchungen erkennen die von Caspari gefundene krebsfördernde Wirkung des Vitamins B_1 an, lehnen diese aber für das Vitamin B_2 ab. An jungen Ratten hat er gezeigt, daß bei Fehlen von B_2 Wachstumsstillstand eintritt, was er auch mit sämtlichen anderen Vitaminen erreicht hat, da sie allgemein alle Wachstumsstoffe darstellen. Zur Frage der Carcinomentstehung führt er aus: „Wie bekannt, findet die Carcinombildung meist im höheren Lebensalter statt, wenn die Wachstumsperiode längst abgeschlossen ist. Der junge, wachsende Organismus verbraucht seine Vitamine reichlich, nicht aber der alte, ausgewachsene, so daß es auf diese Weise zu einem gewissen Überschuß an Vitaminen kommt. Sollte aus irgend welchen Gründen der Abbau der Vitamine im noch wachsenden Körper nicht stattfinden, so könnte das im Überschuß vorhandene Wachstumsvitamin die disponierten Zellen zu annormalem Wachstum veranlassen." Neuere Untersuchungen von H. J. Lauber und seinen Mitarbeitern haben ergeben, daß das wasserlösliche Vitamin C vom Körper in Sekretionsprodukten insbesondere im Urin schnell ausgeschieden wird, sobald man es dem Organismus im Überschuß zuführt. Da man bisher noch keine hypervitaminotischen Erscheinungen mit wasserlöslichen Vitaminen erzielt hat, kann es auch nicht zu einer übermäßigen Speicherung dieser Stoffe kommen, so daß aus diesem Grunde die Theorie von Gordon nicht aufrechtzuerhalten ist.

Auch Fränkel und Géreb betonen, daß alle Vitamine eine Förderung des Tumorwachstums verursachen. Sie zeigen an Ratten und Mäusen, daß das in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft stark gehemmte Tumorwachstum durch hypervitaminotische Kost aufgehoben wird. Die statistisch erwiesene, jahreszeitlich bedingt zunehmende Krebssterblichkeit im Sommer, Herbst und deren Herabsinken im Winter und Frühjahr wollen sie durch die zu diesen Jahreszeiten vitaminreiche bzw. vitaminarme Nahrung erklären. Auch sie raten dazu, Krebskranke nach der Operation vitaminarm, jedoch calorisch ausreichend zu ernähren. In gewissem Widerspruch dazu stehen die Angaben Gérebs und Kretschmars, die reichlich Gehirn verabfolgen, das Vitamin A und B in großen Mengen enthält. Die praktischen Erfahrungen darüber verliefen bisher ergebnislos.

Über die Frage der Wirkungsweise des Vitamins C auf das Tumorwachstum berichten Fodor und Kunos. Sie haben im Tierexperiment bewiesen, daß das Vitamin C subcutan injiziert, die Wachstumsgeschwindigkeit des Mäusecarcinoms stark zu erhöhen vermag. Sie soll bei peroraler mit der Nahrung erfolgter Verabreichung noch eine erheblichere Steigerung erfahren. Diese Behauptung konnten Stepp und Schröder widerlegen und beweisen, daß weder Vitamin-C-freie Nahrung noch Darreichungen großer Dosen von Vitamin C einen erkennbaren Einfluß auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Transplantationstumoren und auf die Lebensdauer ausüben. Lebensverlängernd sollen kleine Gaben wirken, wie Hörner zeigen konnte. Ich weise hier auf die ausgezeichnete Arbeit von Gordonoff und Ludwig „Über die Bedeutung der Vitamine für die Krebstherapie" hin, die die Wirkungsweise der einzelnen Vitamine bezüglich ihres Wachstumseinflusses auf die Tumoren genauestens klarlegt.

Sie stellten einen Blutplasmanährboden her, der von Ratten stammte, die mit den betreffenden Vitaminen sowohl im Überschuß als auch vitaminfrei ernährt worden waren und züchteten darauf Fibroblasten und Krebsgewebe. Dabei kamen sie zu folgendem Ergebnis: B_1-freies Plasma, das während des Beri-Berikrampfanfalles entnommen wurde, zeigte stark gehemmtes, während vitamin-C-freies Plasma normales Wachstum bewirkte Die Vitamine im Überschuß verabfolgt, ergaben für B_1 stark gesteigertes Wachstum, für B_2 besseres Wachstum als bei den Kontrollen und C normales Wachstum. Sie messen den Vitaminen als Prophylaxe gegen das Carcinom keine besondere Bedeutung bei. „Wenn man sieht, wie die Carcinome auch in völlig vitaminfreien Gewebskulturen wachsen, und wie wenig Vitamin es bedarf, um das Wachstum instand zu halten, so muß man der Ansicht sein, daß die Vitamine eine geringe Bedeutung haben." (Gordonoff und Ludwig.) Vor kurzer Zeit haben dieselben Autoren in einer anderen Arbeit „Vitamine

und Carcinom" auch im Tierexperiment das bestätigt gefunden, was sie in vitro bewiesen haben.

Auch Auler zeigt in mehreren Arbeiten die Bedeutung der Ernährung für die Carcinomentstehung und kommt zu dem Schluß: „Je einfacher und natürlicher die Lebensweise, desto seltener der Krebs." Bezüglich des Vitamingehaltes der Nahrung führt er aus: „Nicht auf ein Vitamin kommt es an, sondern auf das richtige Mengenverhältnis der Vitamine zueinander. Je nach der Jahreszeit soll die Wahl der Zusammensetzung der Nahrung erfolgen. Lauchgemüse: Zwiebeln, Schnittlauch, Porré und Sellerie haben den Wert, daß sie das Krebswachstum hemmen, ebenso auch Wildgemüse wie Löwenzahn, Brennessel, nach Spinatart zubereitet."

Zum Schluß weise ich auf die Arbeit von E. Schneider „Über die Rückwirkung der Krebskrankheit auf den Vitamingehalt" hin. An 142 Krebskranken hat er Untersuchungen angestellt hinsichtlich des Auftretens der Vitamine A und C im Urin. Die Ergebnisse hat er unter Zuhilfenahme von experimentell erzeugten, sowie an Impftumoren auf ihre Richtigkeit geprüft. Hier interessieren lediglich seine Ergebnisse bezüglich des Vitamins C. Er hat an Krebskranken festgestellt, daß bei einer Belastung von 300 mg Ascorbinsäure pro die sowohl bei per oraler als auch parenteraler Zufuhr es nicht zur Ausscheidung im Urin kommt, was beim Gesunden beobachtet wird. Daraus folgert er, daß ein Vitamin-C-Deficit vorhanden sein muß, das schon früh auftritt. Diese Tatsache führt er zurück entweder auf einen erhöhten Verbrauch im Stoffwechsel oder auf einen verstärkten Abbau. Zwar gelingt es Schneider, mit sehr hohen Dosen von 1000 mg, intravenös auf einmal verabfolgt, eine Ausscheidung zu erzwingen, aber sie ist im Verhältnis zum Gesunden sehr gering. „Da diese Dosis gut vertragen wurde", fährt er wörtlich fort, „sind wir dazu übergegangen, Krebskranken 10 bis 14 Tage lang jeweils 1000 mg Redoxon zu verabfolgen." Die Patienten sollen sich danach frischer und kräftiger fühlen. Bei offenen Krebsen hat Schneider den Eindruck einer Festigung des Gewebes und einer Besserung der Granulationen gehabt. Allein das fortschreitende Krebswachstum hat er nicht aufhalten können, soweit er es in der kurzen Zeit beobachten konnte. Um festzustellen, wo die zugeführten Vitaminmengen bleiben, untersuchte er auch Tumoren histologisch auf ihren Vitamin-C-Gehalt. Jedoch findet er darin keine Ascorbinsäure. Sie ist lediglich nur in den Freßzellen, Histeocyten und in den dem Reticuloendothel angehörigen Zellen vorzufinden. Zur Prüfung der Verwendbarkeit des Vitamins C hat er Meerschweinchen mit dem Jensensarcom geimpft und ihnen sowohl bei schon angehenden Tumoren als auch zugleich mit der Impfung täglich 200 mg Redoxon verabfolgt. Gleichzeitig impft er auch Kontrolltiere mit derselben Menge der Tumorsuspension. Er stellt dabei fest, daß die Tumoren bei

Vitamin-C-Behandlung zurückbleiben, aber das Angehen nicht verhindert werden kann. Das Vitamin-B_1-Deficit, das Schneider erstmalig, allerdings mit einer noch nicht allgemein anerkannten Methode bei der Krebskrankheit festgestellt, verhält sich bezüglich der Zufuhr und Ausscheidung ähnlich wie Vitamin C. Er kommt zu dem Schluß, daß ein therapeutischer Entzug der Vitamine im Sinne der Prophylaxe nicht angezeigt ist; denn sie läßt die körpereigenen cancerogenen Substanzen wirksam werden und löst so das örtliche Syndrom der Geschwulst aus, das als Teilerscheinung der Erkrankung zu einer universellen Vitaminschädigung führt. Die Vitamintherapie wird dadurch eindeutig und zu einer unterstützenden aber symptomatischen Therapie, die nicht unwesentlich zur Hebung des Allgemeinzustandes beitragen kann.

Wenn man nun zusammenfassend die darüber bisher erschienene Literatur überschaut, findet man sie voller Widersprüche. Es hat keine Anschauung darüber gegeben, die nicht angefochten und auch nicht im Experiment widerlegt worden wäre. Ich habe an der Chirurgischen Klinik in Marburg Untersuchungen darüber angestellt, in welcher Beziehung die wasserlöslichen Vitamine (B_1, B_2 und C) zu den durch Methylcholanthren experimentell erzeugten Tumoren stehen. Die Versuchsanordnung ist bereits in einer Arbeit von H. J. Lauber, H. Hildebrandt und mir ausführlich mitgeteilt, weshalb hier nur kurz das Wesentliche zusammengefaßt werden soll.

Es handelte sich um 240 sechs bis acht Wochen alte weiße Mäuse, bei denen ich maligne Tumoren mit einer 0,5prozentigen Methylcholanthrenätherlösung erzeugte, die wöchentlich zweimal auf die Haut des Rückens geträufelt wurde. Bei 96 Tieren wurden gleichzeitig täglich die Vitamine B_1, B_2 und C in zwei verschiedenen Dosen parenteral verabfolgt, während bei weiteren 96 Mäusen, die Vitamine zugeführt wurden, nachdem die ersten Tumoren auftraten. Die Versuchsserien waren jeweils in 8 Tiere eingeteilt, die das Vitamin B_1 als Betaxin in einer Dosis von täglich 0.002 mg und 0.00002 mg, das Vitamin B_2 in Form des Lactoflavins in einer Dosis von 0.0005 mg und 0.000005 mg und das Vitamin C als Cantan in der Dosis von 0.05 mg und 0.0005 mg erhielten. Die Vitaminmengen waren in je 0.1 ccm Leitfähigkeitswasser enthalten. Als Nahrung bekamen die Tiere hauptsächlich Brot und Milch, so daß die zusätzlich gegebene Vitaminmenge unwesentlich erscheint.

Neben diesen Serien wurden auch Kontrollen angesetzt ohne jegliche zusätzliche Vitaminzufuhr sowie eine Serie von 20 vitamin-C-frei ernährten und weiteren 12 Tieren, die mit Sanostol behandelt wurden. Die Versuchsdauer belief sich auf 150 Tage, von Anfang März bis Anfang August 1938.

Wie nun im einzelnen der allgemeine klinische Verlauf der Hautveränderungen bei dieser Behandlung vor sich ging und in

welcher Art, will ich hier zusammenfassend an der Kontrollserie ohne zusätzliche Vitaminzufuhr zeigen. Die ersten Reaktionserscheinungen sah man nach dreimaliger Beträufelung in Form eines eben sich bemerkbar machenden Haarausfalles auftreten. Nach fünfmaliger Behandlung war bei allen Mäusen die betreffende Hautstelle völlig enthaart. Im Laufe der nächsten Wochen dehnten sich diese Bezirke immer weiter aus und erstreckten sich bei den einzelnen Tieren fast über den ganzen Rücken. Stellenweise war die stets gerötete Haut mit einem mehr oder weniger starken weißlichen Niederschlag überzogen. Infolge der Reizwirkung des Methylcholanthrens schuppte sich die Haut nach jeder weiteren Beträufelung immer stärker, so daß nach zehnmaliger Behandlung am 30. Versuchstag teils sich schuppende, teils mit Borken bedeckte, kleine Hautläsionen entstanden von eczematösen Charakter. Die Tiere machten einen kranken Eindruck und waren erheblich abgemagert.

Nach einigen Tagen stießen sich die Borken ab, und die darunter gelegene Haut schuppte sich von neuem, bis schließlich am 60. Tag eine Maus zwischen den Schulterblättern kleine warzenartige, papilläre Knötchen hatte, während die übrigen Tiere ein mit geringen Borken bedecktes Eczem aufwiesen. Dieser Zustand dauerte ungefähr 10 Tage. Am 70. Versuchstag hatten sich daraus mehrere linsengroße, von der umgebenden Haut scharf abgegrenzte warzenartige, derbe Tumoren entwickelt. Sie waren von rötlichem Aussehen und gegen das subcutane Gewebe leicht verschieblich. Ihre Oberfläche zeigte feine Höcker, die umgebende Haut war mit kleinen Erhabenheiten übersät, die mäßige Schuppung erkennen ließen. Andere Mäuse trugen multiple papulöse Knötchen mit beginnenden Tumoren. Die Tiere magerten immer mehr ab. Sie gingen zum Teil zugrunde, ohne das Tumorstadium zu erreichen. Die Tumoren der noch lebenden Mäuse wuchsen sehr langsam weiter und waren etwa am 80. Tag nach 24maliger Beträufelung linsengroß. Zu dieser Zeit machten sich bei zwei weiteren Mäusen beginnende Tumoren bemerkbar. Am 90. Tag lebten von ursprünglich 8 Tieren nur noch 3, von denen das eine zwei überlinsengroße Tumoren, das zweite noch dieselben papulösen Hautwucherungen wie vor zehn Tagen hatte, während an der dritten Maus keine Tumoren zu erkennen waren. Wenige Tage später gingen die Tumortiere zugrunde. Die letzte Maus bekam nach 33maliger Beträufelung am 115. Tag multiple warzenartige Hautwucherungen. Nach 38maliger Beträufelung verendete sie am 134. Versuchstag. Sie war stark abgemagert, auf dem Rücken völlig enthaart und intrascapular waren mehrere hirsekorngroße Tumoren zu erkennen, die leichte Verschieblichkeit gegen das subcutane Gewebe zeigten. Bei der Sektion wurde eine fast kirschgroße Gallenblase festgestellt. Lunge und Leber ließen makroskopisch keine Veränderungen erkennen.

Wir haben an dieser Gruppe gesehen, wie verschiedenartig und unregelmäßig die Tumoren trotz der gleichen Ernährung und den gleichen Lebensbedingungen aufgetreten sind. Das verschiedenartige Verhalten der einzelnen Tiere beweist klar, daß die Konstitution des einzelnen Tierorganismus bei der Tumorentstehung eine nicht unbedeutende Rolle spielt.

Ich komme in meinen weiteren Ausführungen auf die Ergebnisse der Serie zu sprechen, bei der die zusätzliche Vitaminzufuhr erst bei schon vorhandenen Tumoren erfolgte.

Dabei konnten bezüglch der Behandlung mit der höheren Vitamin-B_1-Dosis folgende Feststellungen gemacht werden. Nach dreimaliger Beträufelung mit je einem Tropfen einer 0,5prozentigen Methylcholanthrenätherlösung zeigte sich am 10. Versuchstag, ähnlich wie bei den Kontrollen beginnender Haarausfall, der immer stärker wurde, so daß nach fünfmalger Behandlung die Haut an dieser Stelle völlig enthaart war. Es waren nun dieselben Hautreaktionen zu beobachten, die teils in einer mäßigen Schuppung bestanden, teils auch borkigen Charakter trugen wie bei den Kontrolltieren. Am 45. Versuchstag sah man bei zwei Tieren nach 14maliger Beträufelung multiple warzenartige winzige Höcker. Bei der nun einsetzenden Vitaminzufuhr konnte man feststellen, daß die stark abgemagerten Mäuse sich rasch wieder erholten, der Allgemeinzustand nach 5 Tagen gegenüber den Kontrolltieren wesentlich besser war. Ebenso rasch, wie der beobachtete Gewichtssturz durch die Darreichung von Vitamin B_1 zurückging, wuchsen auch die Tumoren, die zu dieser Zeit hirsekorngroß waren und wenige Tage später überlinsengroß erschienen. Andere Tiere derselben Serie zeigten am 60. Versuchstag entstehende Tumoren, die sich ebenso rasch vergrößerten wie die zuletzt beschriebenen. Auffallend war, daß das Tumorwachstum nicht mehr so schnell fortschritt, sobald das Allgemeinbefinden schlechter wurde und ein rapider Gewichtsverlust eintrat. Jedoch kam es dabei nicht zu völligem Wachstumsstillstand. Auch bei den mit der niedrigen Vitamin-B_1-Dosis behandelten Mäusen wurden hinsichtlich des Tumorwachstums ähnliche Beobachtungen gemacht. Der Allgemeinzustand der Tiere besserte sich nach diesen Vitamingaben entsprechend langsamer. Damit schien auch das Tumorwachstum parallel zu verlaufen. Die Tumoren erreichten nur in seltenen Fällen mehr als Linsengröße und ließen mit zunehmender Kachexie der Tiere vor dem Exitus nur geringes Wachstum erkennen. Entsprechend der durch das Vitamin B_1 verursachten beschleunigten Hebung des Allgemeinbefindens war auch hier das Tumorwachstum gegenüber den Kontrollen in geringem Maße gesteigert.

Den Tieren der folgenden Serie habe ich Vitamin B_2 zugeführt, sobald die ersten Tumoren in Erscheinung traten. Während das blastophile Stadium sich genau so äußerte wie bei den Kontrollen,

wurden die ersten Tumoren am 95. Versuchstag sichtbar. Die kachektischen Tiere waren auf dem Rücken fast völlig enthaart, zwischen den Schulterblättern waren deutlich mehrere stecknadelkopfgroße warzenartige Tumoren mit geringem Eczem zu erkennen. Nach den zusätzlichen höheren Vitamin-B_2-Gaben konnte man innerhalb weniger Tage eine deutliche Gewichtszunahme feststellen, mit deren Ansteigen auch ein entsprechend schnelleres Tumorwachstum einherging. Der Ernährungszustand war gegenüber den Kontrollen wesentlich besser, was ganz besonders bei den mit der geringeren Vitamin-B_2-Dosis behandelten Tieren zum Ausdruck kam. Abgesehen davon, daß innerhalb dieser Tiergruppen die Tumoren bei den einzelnen Mäusen am 35., 60. und 80. Versuchstag — also ganz unregelmäßig — auftraten, sah man bei jedem einzelnen Tier, daß in dem Maße, wie sich das Allgemeinbefinden besserte, auch die Tumoren schneller wuchsen. Die Kachexie erreichte bei allen Mäusen dieser Gruppe nicht die Ausmaße wie bei den Kontrollen und trat erst ganz zum Schluß ein. So wunderte mich auch nicht die Tatsache, daß die Tumoren gegenüber der Norm ein etwas schnelleres Wachstum zeigten und auch verhältnismäßig größer wurden als die der Kontrollmäuse. Aus dem zeitlich gänzlich verschiedenen Auftreten der Tumoren bei völlig gleich behandelten und auch unter den gleichen Bedingungen lebenden Mäusen ersehen wir klar, daß die bei jedem Organismus anders gelagerte Konstitution und Tumorbereitschaft für die Carcinomentstehung mit verantwortlich ist, wie auch schon bei den Kontrollen beobachtet wurde.

Über die Wirkungsweise des Vitamins C liegen folgende Ergebnisse vor. Am 30. Versuchstag wurden bei vier Mäusen dieser Serie kleine papilläre Hautreaktionen sichtbar. Die Tiere waren völlig abgemagert, apathisch und zeigten eine fast völlige Enthaarung der Rückenhaut. Nach den drei ersten höheren Vitamingaben hatte man schon den Eindruck, als ob sich die Mäuse erholt hätten. Sie sprangen lebhafter und munterer im Stall umher als in den letzten Tagen vor der Vitaminbehandlung. Die warzenförmigen Tumoren wuchsen in kurzer Zeit nach fünf Vitamindosen bis zu Linsengröße, entsprechend der Besserung des Allgemeinzustandes. Bei einer Maus machte sich nach sechs reichlichen Vitamingaben ein überaus rasches Tumorwachstum bemerkbar. Der Tumor wölbte die normale Haut in der Umgebung der Warze stark vor und dehnte sich hauptsächlich im subcutanen Gewebe aus. Nach 14tägiger Vitaminzufuhr ging sie am 45. Versuchstag nach 14maliger Beträufelung mit einem fast haselnußgroßen Tumor zugrunde. Dieser war von weicher Konsistenz. Andere Mäuse derselben Gruppe zeigten erst am 70. Tag multiple, hirsekorngroße Tumoren, die sehr schnell entstanden waren und unter der Vitamin-C-Zufuhr sich gut entwickelten, parallel dem Allgemeinzustand der

Tiere. Die Tumoren erreichten meist nur Linsengröße, da nach einer gewissen Zeit die Mäuse unter der Reizwirkung des Methylcholanthrens auf die Haut nach und nach einer fortschreitenden Kachexie sowie toxischen Organschäden erlagen und dadurch auch die Warzen nicht mehr das oben beschriebene Wachstum in vollem Umfange zeigten. Was die mit der geringen Vitamin-C-Dosis behandelten Tiere betrifft, waren hinsichtlich der Tumorentstehung individuelle Schwankungen vorhanden. Bei den einzelnen Tieren wurden die ersten Tumoren am 45., 50. und 80. Versuchstag beobachtet. Die kaum stecknadelkopfgroßen multiplen, warzenartigen Tumoren hatten sich unter der Vitaminbehandlung im Laufe von vier Tagen bis zu Hirsekorngröße entwickelt. Gleichzeitig besserte sich auch das Allgemeinbefinden gegenüber den Kontrollen. In den nächsten Wochen ging das Tumorwachstumt nicht mehr so schnell von statten. Dagegen trat eine starke Schuppung der Tumoren sowie der umgebenden Haut in den Vordergrund. Mit der erst gegen Schluß rasch einsetzenden Kachexie ließ auch die Schuppenbildung nach, und die Tiere verenden meist mit linsengroßen Tumoren.

In den folgenden Ausführungen komme ich auf die Tiere einer weiteren Versuchsserie zu sprechen, die zugleich mit der Methylcholanthrenätherlösung auch die Vitamine verabfolgt erhielten.

Die Tiere, die das Vitamin B_1 in der höheren Dosis von 0.002 mg pro die erhielten, zeigten zwischen den Schulterblättern nach viermaliger Beträufelung beginnenden Haarausfall. Allgemein unterschieden sich die Hautveränderungen bezüglich ihres zeitlichen Auftretens in nichts von den Kontrolltieren. Wie bei allen Tiergruppen, waren auch hier individuelle Schwankungen vorhanden. Die ersten Tumoren bei den einzelnen Tieren konnten nach 30, 40, 45 und 50 Tagen festgestellt werden, die binnen kurzer Zeit zu linsengroßen Warzen heranwuchsen und gegen das subcutane Gewebe hin leicht verschieblich waren. Ihre Oberfläche war höckerig, die umgebende Haut mit kleinen papillären Erhebungen besät. Es schien, als ob das in reichlicher Menge zugeführte Vitamin B_1 ein schnelleres Tumorwachstum bewirkte. Der Allgemeinzustand der Tiere war gut. Sie waren kaum abgemagert und erweckten nicht im geringsten einen krankhaften Eindruck. Am 37. Versuchstag ging die erste Maus mit einem überlinsengroßen Tumor plötzlich zugrunde, der sich innerhalb einer Woche bis zu dieser Größe entwickelt hatte. Bei der Sektion des äußerlich gesund erscheinenden Tieres fanden sich auf der Lungenoberfläche, sowie auch im Durchschnitt massenhaft graue erhabene Knötchen, eine dicke kruppöse Pneumonie. An der Leber konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden. Wenige Tage später verendeten noch zwei weitere Tumortiere, bei denen dieselben krankhaften Erscheinungen an den Lungen vorhanden waren. Die Tumoren reichten tief in das subcutane Gewebe hinein, teilweise sogar bis auf die Muskula-

tur. Auch die mit der kleineren Vitamindosis behandelten Tiere boten das gleiche Bild. Die Tumoren zeigten sich ungefähr zur gleichen Zeit nach 38 und sogar 75 Tagen an wenig abgemagerten Mäusen, standen oft in dichter Anordnung und hoben sich scharf von der umgebenden Haut ab. Ihre Oberfläche war vielfach zerklüftet, so daß das ganze einen blumenkohlartigen Eindruck machte.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren entwickelten sich in beiden Versuchsgruppen bei einigen Tieren die Tumoren rascher und traten allgemein auch früher auf. Jedoch zeigten sich auch wieder bei anderen Tieren derselben Gruppe die Tumoren später als bei den Kontrollen, so daß die hierbei beobachtete frühere Tumorbildung auf eine diesbezügliche Disposition zurückzuführen und nicht als eine Vitaminbeeinflussung zu werten ist. Das gegenüber den Kontrollen festgestellte schnellere Tumorwachstum findet seine Erklärung darin, daß die Tiere durchweg einen guten Allgemeinzustand aufwiesen und wenig abgemagert waren. Als aber gegen Schluß eine rapide Abmagerung einsetzte, wurde ein in erhöhtem Maße auftretendes Tumorwachstum nicht mehr beobachtet.

Ich komme zu den Beobachtungen bei den Tieren, die das Vitamin B_2 vom ersten Versuchstag an erhielten. Die Tumoren entstanden bei der ersten Maus am 34. Versuchstag. Sie ging wenige Tage später mit stecknadelkopfgroßen Warzen zugrunde, die sich gegenüber dem ersten Befund nicht verändert hatten. Auf der Leber sah man massenhaft kleine weißliche Stippchen, die sich auch in den tieferen Schichten des Organs vorfanden. Andere Tiere bekamen am 45., 50., 62. und 70. Tag warzenartige Tumoren, die keinen Unterschied in ihrem Wachstum gegenüber den Kontrollen erkennen ließen, und in 14 bis 16 Tagen Linsengröße erreichten. Trotz der Vitaminzufuhr waren die Mäuse abgemagert, jedoch nicht so hochgradig wie die Kontrolltiere. Das gleiche Bild zeigten auch die mit der geringen Dosis behandelten Mäuse. Hier traten die Tumoren nach 40, 50 und 70 Tagen auf, ähnlich wie bei den zuletzt beschriebenen Tieren. Zudem war nicht im geringsten ein gesteigertes Tumorwachstum gegenüber den Kontrollen festzustellen.

Abschließend kann man sagen, daß bezüglich des ersten Auftretens der Tumoren zwischen den beiden mit verschiedener Dosis behandelten Mäusegruppen kein Unterschied vorhanden war. Außer wenigen Ausnahmen waren dieselben Verhältnisse wie bei den Kontrollen zu verzeichnen. Dieses in einigen Fällen etwas beschleunigte Wachstum ist als dispositionell vorhanden zu werten, da es sich meist um äußerst widerstandslose Tiere handelte, so daß unter dem Einfluß von Vitaminen, die alle Wachstumsstsoffe darstellen, gelegentlich schnelleres Wachstum beobachtet wurde. Von einem therapeutischen Einfluß kann hier nicht die Rede sein.

Wie sich das Vitamin C zum Carcinomwachstum verhielt, zeigen uns folgende Protokolle. Ich berichte zunächst von den mit der höheren Vitamin-C-Dosis behandelten Tieren. Die meisten Mäuse dieser Gruppe gerieten nach etwa 60 Tagen in das Tumorstadium, während es bei einigen 8 bis 10 Tage früher eintrat. Es handelte sich meist um weniger stark abgemagerte Tiere, die zwischen den Schulterblättern papulöses Eczem mit multiplen stecknadelkopfgroßen, warzenartigen Tumoren trugen. Im Laufe der Behandlung erreichten sie nach Ablauf von weiteren 20 Tagen etwa Linsengröße, wobei ich eine deutlich zunehmende Schuppung der umgebenden Haut bemerkte. Die Mäuse lebten nicht mehr lange, da der fortschreitende Verfall trotz Vitaminzufuhr nicht aufzuhalten war. Dagegen zeichneten sich die mit der geringeren Dosis behandelten Tiere gegenüber den vorigen vornehmlich durch eine längere Lebensdauer aus. Auch der Allgemeinzustand war durchweg recht gut, und die Kachexie trat erst ganz zum Schluß auf. Wie schon oben erwähnt, bestanden die ersten Hautveränderungen aus einer zunehmenden starken Schuppung; der Haarausfall bezog sich nur auf die mit Methylcholanthren behandelte Stelle. Es zeigte sich im weiteren Verlauf, daß sich die Tumorentwicklung genau so verhielt, wie die bei den Kontrollen und sich in keiner Weise von ihr unterschied.

Eine weitere Serie wurde während der Methylcholanthrenbehandlung vitamin-C-arm ernährt. Klare Ergebnisse konnten hier nicht erzielt werden, da die Tiere ohne das Tumorstadium zu erreichen. an den Mangelerscheinungen und intercurrenten Erkrankungen unvorhergesehen eingegangen waren. Sie magerten ab und zeigten an den Pfoten petechiale Blutungen der Haut. Der Haarausfall beschränkte sich nur auf die behandelte Stelle und war in vielen Fällen nur angedeutet.

Es folgen nun die Protokolle über eine Reihe weiterer Kontrollversuche. Zunächst bespreche ich die der mit Sanostol gefütterten Tiere, denen reichlich die Vitamine A, des B-Komplexes, C und D zugeführt wurden. Diese Behandlung setzte ein, als zwischen dem 70. und 80. Tag die Tumoren auftraten.

Die Mäuse waren stark abgemagert, und die enthaarten Bezirke erstreckten sich fast über den ganzen Rücken. Sobald aber mit Sanostol getränktes Brot in reichlichem Maße gefüttert wurde, erholten sich die Tiere in wenigen Tagen. Nach vier Tagen bemerkte man, daß die fortschreitende Kachexie zum Stillstand gekommen war. Die vorher trägen apathischen Tiere wurden wieder lebendiger und sprangen munter im Stall umher. Das Bild besserte sich mit jedem Tag mehr, so daß nach 14 Tagen eine sichtbare Gewichtszunahme zu verzeichnen war. Inzwischen waren in den ersten acht Tagen aus den papillären Eczemen warzenartige Tumoren entstanden, die bald linsengroß wurden. Vom 10. Tag der Sanostol-

fütterung an ging das Tumorwachstum äußerst rasch vor sich, so daß sich die Tumoren in vier Tagen etwa um das Doppelte vergrößert hatten. Nach 20tägiger Sanostolbehandlung lebten nur noch zwei Tiere, die beide je einen fast kirschgroßen stark zerfallenen Tumor trugen. Einige Tage später fiel er bei einer Maus ab, soweit er über die Hautoberfläche hinausragte. An dieser Stelle war nun ein rundes, blutiges Ulcus mit unterminierten Rändern entstanden. Von da aus begann ein neues Tumorwachstum, so daß sich innerhalb zehn Tage ein neuer fast ebenso großer Tumor wie der frühere mit einer borkigen, stark zerklüfteten bezw. zerfallenen Oberfläche daraus entwickelte. Aber auch der Tumor des anderen Tieres hatte sich inzwischen erheblich vergrößert. Mit diesem Befund gingen beide Tiere am 150. Versuchstag zugrunde.

Diese Ausführungen lassen eindeutig erkennen, daß die Tumoren nur dann ein beschleunigtes Wachstum zeigten, wenn eine Besserung des Allgemeinzustandes bei den Mäusen erzielt wurde, wie in allen Versuchsserien zu beobachten war. Das erreichte ich nur durch zusätzliche Zufuhr von Vitaminen A, des B-Komplexes, C und D. Wenn dabei gleichzeitig die Tumoren in gesteigertem Maße wuchsen, so ist das keine spezifische Wirkung der Vitamine, sondern lediglich nur ein Beweis dafür, daß Vitamine allgemein Wachstumsstoffe sind und als solche auch nach dieser Richtung hin ihre Eigenschaften entfalten können. Für diese Auffassung spricht auch die Tatsache, daß das fortschreitende Tumorwachstum an Intensität nachließ, sobald der stärkere Verfall der Tiere gegen Lebensende sich bemerkbar machte trotz der reichlichen Vitaminzufuhr.

Um zu prüfen, ob nicht auch der Äther, in dem das Methylcholanthren gelöst enthalten war, schädigend auf die Haut und die inneren Organe wirkt, beträufelte ich in zwei Versuchsserien die Mäuse zweimal wöchentlich mit je einem Tropfen Äther auf die Rückenhaut. Die Versuche begannen gleichzeitig mit der experimentellen Tumorerzeugung durch Methylcholanthren und wurde 150 Tage hindurch ausgeführt. Es konnten bei keiner einzigen Maus irgendwelche schwerere Hautveränderungen festgestellt werden. Die Tiere zeigten nach Beendigung der Versuche das gleiche Bild wie vorher.

Zusammenfassung

Das Ergebnis meiner Untersuchungen stützt sich auf folgende festgestellten Tatsachen:

1. Durch zusätzliche Zufuhr der einzelnen wasserlöslichen Vitamine (B_1, B_2 und C) wurde weder ein nennenswerter Einfluß auf das Wachstum der Tumoren noch auf deren Entstehung beobachtet.

2. Das Tumorwachstum ist abhängig von dem jeweiligen Allgemeinbefinden des einzelnen Tierorganismus. Bei Besserung des Ernährungszustandes wurde gesteigertes, bei Verschlechterung langsameres Tumorwachstum festgestellt.

3. Der Allgemeinzustand der Tiere wurde durch die Vitamine besonders durch B_1 und Sanostol gehoben. In Verbindung damit ließ sich ein beschleunigtes Tumorwachstum feststellen. Auch die Vitamine B_2 und C bewirkten Besserung des Ernährungszustandes und ein entsprechendes Tumorwachstum, jedoch nicht in dem hohen Maße wie die ersteren.

4. Die geringeren Vitamindosen von B_1 und B_2 ergaben gegenüber den höheren Gaben keinen Unterschied. Jedoch hatten die Tiere nach den kleinen Vitamin-C-Gaben ein besseres Aussehen als jene, die höhere Vitamin-C-Dosen erhielten.

5. Alle Vitamine sind Wachstumsstoffe, und als solche können sie nur in Zusammenhang mit der Hebung des Allgemeinzustandes das Tumorwachstum beschleunigen. Da gegen Lebensende der Versuchstiere trotz reichlicher Vitamingaben eine fortschreitende Kachexie eintrat, können die Vitamine nicht als Therapeuticum verwandt werden.

6. Die Tumorenentstehung konnte durch Vitaminverabreichung nicht beeinflußt werden. Sie richtete sich nach der verschiedenen Konstitution und Disposition der einzelnen Tiere. Es wurde festgestellt, daß die Tumoren innerhalb der gleichen Tiergruppen zu verschiedener Zeit auftraten und in keiner Weise einen diesbezüglichen Einfluß der wasserlöslichen Vitamine erkennen ließen.

7. Die Beträufelung der Haut mit Äther führte örtlich keine besonderen Reaktionen herbei. Eine Schädigung der inneren Organe wurde auch hier nicht beobachtet.

8. Diese praktischen Untersuchungen beweisen, daß bei carcinomatösen Kranken im Gegensatz zu C a s p a r i und Mitarbeitern eine vitaminreiche Ernährung nur zu empfehlen ist, um dem Körper, die in dieser notwendigen Stoffe zuzuführen. Dadurch wird das kachextische Stadium möglichst weit hinausgeschoben und das Allgemeinbefinden weitgehend gebessert, wodurch der Körper vor allem widerstandsfähig gegenüber Infektionen bleibt. Ein therapeutischer Effekt kann durch diätetische Maßnahmen nicht erreicht werden.

Literatur

H. J. Lauber, H. Schocke, Th. Bersin: München. med. Wschr. 1938, Nr. 45, S. 1741.
Joannovics: Wien. klin. Wschr. 1916, Nr. 12, S. 297.
Fränkel, Bienenfeld u. Fürer: Wien. klin. Wschr. 1917, S. 1131.
Ludwig: Z. Krebsf. Bd. 23 u. Schweiz. med. Wschr. 1924, Nr. 10.
Rhoda Erdmann u. E. Haagen: Z. Krebsf. Bd. 26, S. 333—347.
W. Caspari u. F. Ottensooser: Z. Krebsf. Bd. 30, S. 1—23.
W. Caspari: Z. Krebsf. Bd. 38, S. 361—369.
L. v. Gordon: Z. Krebsf. Bd. 38, S. 398—408.
E. Fränkel u. P. Geréb: Z. Krebsf. Bd. 38 S. 524—534.
H. J. Lauber, Th. Bersin u. H. Nafziger: Arch. f. klin. Chir. Bd. 189, S. 282.
E. Fränkel u. P. Geréb: Z. Krebsf. Bd. 39, S. 93—103.
Gordonoff u. Ludwig: Z. Krebsf. Bd. 46, S. 73—104.
Gordonoff u. Ludwig: Z. Krebsf. Bd. 47.
H. Auler: Z. Ernährg. 1936, I. H. 4.
E. Schneider: Arch. f. klin. Chir. Bd. 192, S. 462.
H. J. Lauber, H. Hildebrandt u. H. Schocke: Klin. Wschr. im Druck.
H. J. Lauber, H. Hildebrandt u. H. Schocke: „Haben die Vitamine einen Einfluß auf die Entstehung und das Wachstum maligner Tumoren?“

Lebenslauf

Geboren am 13. Januar 1913 zu Netphen-Sieg als Sohn des Hauptlehrers Franz Schocke und seiner Ehefrau Anna, geb. Weber. 1919 bis 1927 Besuch der Volksschule zu Netphen. 1927 bis 1933 Besuch der Deutschen Oberschule in Aufbauform zu Büren i. W. 1933 Reifeprüfung zu Büren. Medizinisches Studium von Sommer 1933 bis Winter 33/34 an der Leopold-Franzens Universität zu Innsbruck, von 1934 ab an der Philipps-Universität zu Marburg. Sommer 1935 Unterbrechung des Studiums wegen Ableistung des Arbeitsdienstes. Ärztliche Vorprüfung zu Marburg. Medizinisches Staatsexamen zu Marburg 1939.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Innsbruck: *Henze, Lerch, Schuhmacher, Sieglbauer, Sperlich, Steinböck.*

in Marburg: *Baumann, Becher, Boeminghaus, Dittler, Foerster, Göppert, Gremels, Grüter, Habs, Jaeck †, Jacobshagen, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Langelüdecke, Laubender, Lauber, Loebell, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Schornstein, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiskott, Winkler.*